

BEDEUTUNG DES
HISTOKOMPATIBILITÄTS-ANTIGENS HLA-B 27
BEI DER JUVENILEN CHRONISCHEN POLYARTHRITIS UND
BEI JUVENILER SPONDYLITIS ANKYLOSANS

MANFRED SCHREIBER

1978

Aus der Transfusionszentrale des Klinikums
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiterin: Ltd.Med.Direktorin Dr.A.Arndt-Hanser)

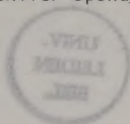
und

aus der Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach
(Chefarzt: Prof. Dr.med. F.Schilling)

und

aus der Rheuma-Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen
(Chefarzt: Priv.Do. Dr.med. G.Kölle +)

Bedeutung des Histokompatibilitäts-Antigens HLA-B 27
bei der juvenilen chronischen Polyarthrititis und
bei juveniler Spondylitis ankylosans



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

MANFRED SCHREIBER
aus Heidesheim a.Rh.

Mainz 1978

Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub
1. Gutachter: Frau Dr. A. Arndt-Hanser,
Ltd. Med. Dir.
2. Gutachter: Professor Dr. F. Schilling
Tag der mündlichen Prüfung: 13. Dezember 1978



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF 0 6132/57 11

1. Einleitung	1
2. Einleitung zum Hauptteil	2
3. Einleitung zum Hauptteil	3
4. Einleitung zum Hauptteil	4
5. Einleitung zum Hauptteil	5
6. Einleitung zum Hauptteil	6
7. Einleitung zum Hauptteil	7
8. Einleitung zum Hauptteil	8
9. Einleitung zum Hauptteil	9
10. Einleitung zum Hauptteil	10
11. Einleitung zum Hauptteil	11
12. Einleitung zum Hauptteil	12
13. Einleitung zum Hauptteil	13
14. Einleitung zum Hauptteil	14
15. Einleitung zum Hauptteil	15
16. Einleitung zum Hauptteil	16
17. Einleitung zum Hauptteil	17
18. Einleitung zum Hauptteil	18
19. Einleitung zum Hauptteil	19
20. Einleitung zum Hauptteil	20
21. Einleitung zum Hauptteil	21
22. Einleitung zum Hauptteil	22
23. Einleitung zum Hauptteil	23
24. Einleitung zum Hauptteil	24
25. Einleitung zum Hauptteil	25
26. Einleitung zum Hauptteil	26
27. Einleitung zum Hauptteil	27
28. Einleitung zum Hauptteil	28
29. Einleitung zum Hauptteil	29
30. Einleitung zum Hauptteil	30
31. Einleitung zum Hauptteil	31
32. Einleitung zum Hauptteil	32
33. Einleitung zum Hauptteil	33
34. Einleitung zum Hauptteil	34
35. Einleitung zum Hauptteil	35
36. Einleitung zum Hauptteil	36
37. Einleitung zum Hauptteil	37
38. Einleitung zum Hauptteil	38
39. Einleitung zum Hauptteil	39
40. Einleitung zum Hauptteil	40
41. Einleitung zum Hauptteil	41
42. Einleitung zum Hauptteil	42
43. Einleitung zum Hauptteil	43
44. Einleitung zum Hauptteil	44
45. Einleitung zum Hauptteil	45
46. Einleitung zum Hauptteil	46
47. Einleitung zum Hauptteil	47
48. Einleitung zum Hauptteil	48
49. Einleitung zum Hauptteil	49
50. Einleitung zum Hauptteil	50
51. Einleitung zum Hauptteil	51
52. Einleitung zum Hauptteil	52
53. Einleitung zum Hauptteil	53
54. Einleitung zum Hauptteil	54
55. Einleitung zum Hauptteil	55
56. Einleitung zum Hauptteil	56
57. Einleitung zum Hauptteil	57
58. Einleitung zum Hauptteil	58
59. Einleitung zum Hauptteil	59
60. Einleitung zum Hauptteil	60
61. Einleitung zum Hauptteil	61
62. Einleitung zum Hauptteil	62
63. Einleitung zum Hauptteil	63
64. Einleitung zum Hauptteil	64
65. Einleitung zum Hauptteil	65
66. Einleitung zum Hauptteil	66
67. Einleitung zum Hauptteil	67
68. Einleitung zum Hauptteil	68
69. Einleitung zum Hauptteil	69
70. Einleitung zum Hauptteil	70
71. Einleitung zum Hauptteil	71
72. Einleitung zum Hauptteil	72
73. Einleitung zum Hauptteil	73
74. Einleitung zum Hauptteil	74
75. Einleitung zum Hauptteil	75
76. Einleitung zum Hauptteil	76
77. Einleitung zum Hauptteil	77
78. Einleitung zum Hauptteil	78
79. Einleitung zum Hauptteil	79
80. Einleitung zum Hauptteil	80
81. Einleitung zum Hauptteil	81
82. Einleitung zum Hauptteil	82
83. Einleitung zum Hauptteil	83
84. Einleitung zum Hauptteil	84
85. Einleitung zum Hauptteil	85
86. Einleitung zum Hauptteil	86
87. Einleitung zum Hauptteil	87
88. Einleitung zum Hauptteil	88
89. Einleitung zum Hauptteil	89
90. Einleitung zum Hauptteil	90
91. Einleitung zum Hauptteil	91
92. Einleitung zum Hauptteil	92
93. Einleitung zum Hauptteil	93
94. Einleitung zum Hauptteil	94
95. Einleitung zum Hauptteil	95
96. Einleitung zum Hauptteil	96
97. Einleitung zum Hauptteil	97
98. Einleitung zum Hauptteil	98
99. Einleitung zum Hauptteil	99
100. Einleitung zum Hauptteil	100

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Kurzer Überblick über das HLA-System	2
3. Überblick über die Bedeutung des HLA-Systems für rheumatische Krankheiten	5
4. Literaturübersicht über die juvenile chronische Polyarthritis, die juvenile Spondylitis ankylopoetica und über deren Beziehungen zum HLA-System	9
4.1. Die juvenile chronische Polyarthritis	9
4.1.1. Die Beziehung von HLA-B 27 zur juvenilen chronischen Polyarthritis	13
4.2. Die juvenile Spondylitis ankylopoetica	18
4.2.1. Die Beziehung von HLA-B 27 zur juvenilen Spondylitis ankylopoetica	21
5. Eigene Untersuchungen	23
5.1. Krankengut und Methodik	23
5.1.1. Krankengut	23
5.1.2. Methodik	25
5.2. Ergebnisse	28
6. Diskussion	31
7. Zusammenfassung	34
8. Literaturverzeichnis	35

1. EINLEITUNG

Seit man von Beziehungen zwischen Histokompatibilitäts-Antigenen und Krankheiten (insbesondere dem rheumatischen Formenkreis angehörende) weiß, werden verstärkt Anstrengungen unternommen, durch Frühdiagnose und Frühtherapie Spätschäden zu verhindern, oder doch zumindest diese gering zu halten.

Zunehmend an Bedeutung zur Diagnose gewinnt die serologische Bestimmung des sogenannten HLA-Musters, welches zwar nicht beweisend, so doch hinweisend auf eine mögliche rheumatische Erkrankung sein kann.

Da bezüglich der juvenilen rheumatologischen Krankheiten noch relativ wenig bekannt ist, nehme ich die Anregung von Herrn Professor Dr. Schilling auf und versuche, anhand der Erarbeitung zugehöriger Literatur sowie der anamnestischen Erfassung und Typisierung eines größeren Patientenkollektivs mit juvenilen rheumatologischen Krankheiten zu klären, wie sich HLA-B 27 in den einzelnen Krankheitsgruppen verhält.

2. KURZER ÜBERBLICK ÜBER DAS HLA-SYSTEM

Das HLA (Human Leucocyte Alloantigen), auch als Histokompatibilitäts- beziehungsweise Transplantations-Antigen bezeichnet, ist als Glycoprotein ein Strukturmerkmal aller kernhaltigen Zellen und Thrombocyten.

Dieses Leukocytenantigen spielt als Teil des Haupthistokompatibilitätskomplexes bei der Transplantationsverträglichkeit und damit bei der immunologischen Spenderauswahl eine dominierende Rolle (32).

Man kennt heute über 30 leukocytaire Antigene, die als "HLA-System" von der WHO 1968 erstmals zusammengefaßt wurden.

HLA-Antigene induzieren nach parenteralem Kontakt zum Beispiel bei Transplantationen, Bluttransfusionen und Schwangerschaften in einem allogenen menschlichen Organismus die Bildung von Iso-Antikörpern und somit eine Immunabwehr (3).

Tabelle I: Heutige Nomenklatur der HLA-Antigene

<u>Erster oder LA-Locus</u>			<u>Zweiter oder Four-Locus</u>		
HLA-A	1	HLA-AW 23	HLA-B	5	HLA-BW 15
" A	2	" AW 25	" B	7	" BW 16
" A	3	" AW 26	" B	8	" BW 17
" A	9	" AW 30	" B	12	" BW 21
" A	10	" AW 31	" B	13	" BW 22
" A	11	" AW 32	" B	14	" BW 35
" A	28	" AW 33	" B	18	" BW 37
" A	29	" AW 34	" B	27	" BW 38
		" AW 36			" BW 39
		" AW 43			" BW 40
					" BW 41
					" BW 42

Neben der Transplantationsforschung, bei der das HLA-Antigen MAC 1958 durch DAUSSET entdeckt wurde (1), ist ein Zusammenhang des HLA-Systems mit Krankheiten unbekannter Ätiologie zu großem Interesse gelangt.

Man erklärt sich die starke Assoziation eines HLA-Antigens zu einer Krankheit mit der unmittelbar örtlichen Nachbarschaft der für die Krankheitsempfänglichkeit verantwortlichen genetischen Determinanten zum zweiten Locus des HLA-Systems auf dem Chromosom Nr. 6, so daß eine gemeinsame Vererbung der antigenen Merkmale an der Leukocytenoberfläche ermöglicht wird (32).

Das Chromosom Nr. 6 enthält in der HLA-Region zwei eng gekoppelte autosomale Loci, die als LA-Locus beziehungsweise erster und Four-Locus beziehungsweise zweiter Locus benannt werden.

Die Vererbung erfolgt kodominant, so daß jeweils die auf einem Chromosom verankerte Information (Haplotyp oder HLA-Chromosom genannt) vom Vater und die auf dem 2. Chromosom verankerte Information von der Mutter stammen.

Tabelle II: Gen-Kombination bei Kindern

(Die elterlichen HLA-Chromosomen sind bei der Mutter mit -a- und -b-, beim Vater mit -c- und -d- bezeichnet (3).)

	<u>Mutter</u>		<u>Vater</u>
Eltern:	ab		cd
		+	
Kinder:	ac ad		bc bd

Man findet drei Kategorien:

1. Kinder, die die gleichen HLA-Chromosomen geerbt haben (HLA-identisch)
ac - ac, ad - ad usw.

2. Kinder, die sich nur in einem Chromosom unterscheiden

ac - ad, ac - bc usw.

3. Kinder, die sich in beiden Chromosomen unterscheiden

ac - bd, ad - bc

Ein Individuum kann also maximal 4 HLA-Antigene besitzen, wenn es je Genort von jedem Elternteil ein anderes Merkmal erbt.

Daraus ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 25%, daß unter mehreren Geschwistern zwei mit identischem HLA-Muster anzutreffen sind (29).

3. OBERBLICK ÜBER DIE BEDEUTUNG DES HLA-SYSTEMS FÜR RHEUMATISCHE KRANKHEITEN

Seit einigen Jahren kennt man Beziehungen zwischen Histokompatibilitätsantigenen und Krankheiten, was auf die Beobachtungen bei Mäuseversuchen von McDAVID zurückgeht (41).

Eine Vielzahl von Folgeuntersuchungen bestätigten, daß bestimmte Krankheiten erhöhte Häufigkeit von bestimmten HLA-Antigenen im Gegensatz zu Kontrollpersonen zeigen.

Unter rheumatischen Erkrankungen werden die eindruckvollsten Beziehungen beobachtet, welche von dem Arthritis and Rheumatism Council 1975 zusammengefaßt wurden (5):

BREWERTON berichtet, daß bei 96% seiner untersuchten Patienten mit Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.) HLA-B 27 nachzuweisen war. Bei Kontrollpersonen dagegen fand man HLA-B 27 nur zu 4%.

Bei anderen rheumatischen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Reiter-Syndrom oder der Arthritis psoriatica ist ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von HLA-B 27 festzustellen.

Von ähnlichen Ergebnissen berichten SCHATTENKIRCHNER et al. (32). Sie fanden bei 200 typisierten Patienten mit Sp.a. zu 91,5% HLA-B 27, bei 50 Patienten mit psoriatischer Arthritis immerhin zu 26% HLA-B 27 und bei 25 untersuchten Patienten mit Reiter-Syndrom zu 80% HLA-B 27.

Während man bei der adulten chronischen Polyarthritis (rheumatoide Arthritis, c.P.) keinen signifikanten Unterschied bezüglich der HLA-Verteilung zu gesunden Kontrollpersonen feststellen konnte, scheint eine deutliche Erhöhung des HLA-B 27 bei der juvenilen chronischen Polyarthritis gegeben zu sein (37, 24).

Hierbei ist zu bedenken, daß die juvenile Sp.a. meistens unter dem Bilde einer juvenilen c.P. beginnt.

Tabelle III: Häufigkeit von HLA-B 27 bei rheumatischen Erkrankungen (32)

Sp.a.	94,6%
Reiter-Syndrom	80 %
Arthritis psoriatica	26 %
Arthritis psoriatica mit Sacroiliitis	67 %
Arthritis psoriatica ohne Sacroiliitis	15 %
juvenile chronische Polyarthritis	25 %
Still-Syndrom	29 %
chron. entzündliche Darmerkrankungen mit Sp.a.	67 %
akute Uveitis anterior	58 %

SCHATTENKIRCHNER berichtet von einer HLA-B 27-Rate von 25% der Fälle mit juveniler c.P., wo er eine auffallend hohe männliche Beteiligung feststellte (32).

Andere Autoren wie SEIGNALET (36) sprechen von einer Häufigkeit des HLA-B 27 bei Sp.a. von 88% und beim Reiter-Syndrom von 78% im Vergleich zu einer 5%-igen Häufigkeit bei gesunden Kontrollpersonen.

Bemerkenswert ist ebenfalls das vermehrte Auftreten von HLA-B 27 bei der akuten Uveitis anterior (58%) und der Iridocyclitis, die ihrerseits mit Sp.a., Reiter-Syndrom, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und psoriatischer Arthritis assoziiert sein kann (6, 32).

Familienstudien zeigten, daß 1.Grad-Verwandte der Patienten mit Sp.a. eine 20 mal höhere Krankheitsrate haben als Kontrollgruppen, und man fand eine eindrucksvolle Beziehung zwischen Sacroiliitis und Spondylitis mit dem Antigen HLA-B 27 (41).

Jedoch beschreiben STURROCK aus Glasgow und VAN DER LINDEN aus Leiden im gleichen Artikel Familien, wo Sp.a. mit und ohne HLA-

B 27 vorkam, und beide Autoren nehmen an, daß bei der Pathogenese dieser Krankheit andere genetische Faktoren wirksam werden können. Letzten Endes entwickeln nur 5-7 % der Personen mit HLA-B 27 eine Sp.a., und es gibt gegenwärtig keinen Weg vorauszusagen, ob diese Krankheit manifest wird.

Das Erkennen von HLA-B 27 ist daher zur Zeit noch von begrenztem diagnostischem Wert. Es kann aber für die Diagnose einiger artikulärer Krankheiten nützlich sein, wenn diese einen atypischen Verlauf zeigen (36).

Tabelle IV: Häufigkeit von HLA-B 27 bei Verwandten 1.Grades von HLA-B 27 tragenden Patienten mit Sp.a. (32)

	<u>HLA-B 27 (+)</u>	<u>HLA-B 27 (-)</u>
Eltern	10	9
Geschwister	21	17
Kinder	16	14
	47 ^x	40

^x 14 dieser 47 Personen zeigen ebenfalls Krankheitserscheinungen

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, daß HLA-B 27 bei allen Patienten mit einer gesicherten Sp.a. bis zu 95% der Fälle (SCHATTENKIRCHNER) nachgewiesen werden kann.

Aufgrund der Familienuntersuchungen u.a. von BIAS et al. läßt sich eine genetische Ursache der Krankheit vermuten. BIAS vertritt anläßlich des rheumatologischen Kongresses 1976 in Paris die Auffassung, daß viele Loci im Bereich der HLA-Region eines Chromosoms bei der generellen Immunantwort ebenso mitwirken wie Komplementbestandteile, spezifische Immunantworten oder Gene, die für die Krankheit empfänglich sind.

Dadurch ergeben sich notwendigerweise genetische Unterschiede zwischen den postulierten empfänglichen Genen für Krankheiten und einem spezifischen HLA-Antigen.

Vier Familienuntersuchungen bestätigten die Hypothese des Autors, daß das beteiligte HLA-Antigen möglicherweise mit anderen ungebundenen krankheitsempfänglichen Loci reagiert oder daß das HLA-Antigen als Rezeptor für ein infektiöses Agens fungiert (4).

Allerdings wird auch berichtet, daß der genetische Faktor nicht allein für die Entwicklung z.B. einer Sp.a. mitverantwortlich sein muß.

So berichten DOURY, PATTIN und ROUE von Untersuchungen, die darauf schließen lassen, daß hygienische Bedingungen für das Auftreten von B 27 bei der Sp.a. mitverantwortlich sein können. Die Autoren fanden bei mangelhafter Hygiene und gesicherten Sp.a.-Fällen nur zu 64% HLA-B 27, während sie unter normalen hygienischen Bedingungen bei der gleichen Krankheit in 74% der Fälle B 27 nachweisen konnten.

Ähnliches ergab sich beim Reiter-Syndrom mit 57,9% bzw. 81,8% (11).

Andere Autoren wie EBRINGER, COWLING et al. sehen eine Erklärung der Beziehung Sp.a. und HLA-B 27 in ihrer sogenannten "Molekulare mimicri Hypothese", bei der B 27 mit bakteriellen Antigenen eine Kreuzreaktion eingeht, gegen die die Person keine adäquate Immunantwort geben kann (12).

Tabelle V: HLA und die Beziehung zu Rheumakrankheiten (32, 10)

Krankheit	Antigen	Häufigkeit bei Patienten	Häufigkeit bei Kontrollpers.
Sp.a.	B 27	94,6%	6,9%
Reiter-Syndrom	B 27	80 %	7 %
psoriat. Arthritis	B 13	20 %	6,8%
	BW 17	34 %	7,5%
	BW 16	30 %	4,2%
	B 27	26 %	6,9%
system. Lupus erythematodes	BW 15	33 %	8 %
	B 8	40 %	22 %

4. LITERATURÜBERSICHT ÜBER DIE JUVENILE CHRONISCHE POLYARTHRITIS (juv. c.P.), die juvenile Spondylitis ankylopoetica (juv. Sp.a.) und über deren Beziehungen zum HLA-System

4.1. Die juvenile chronische Polyarthrititis

Die juvenile c.P.-oder auch juvenile rheumatoide Arthritis genannt - ist keine eigenständige Krankheit. Sie unterscheidet sich von der adulten rheumatoiden Arthritis nicht nosologisch, sondern durch eine unterschiedliche Symptomatik, die Besonderheiten des Krankheitsbildes und der Prognose.

Lange Zeit stand die juv. c.P. im Schatten des "rheumatischen Fiebers". Nach einer Statistik aus 23 deutschen Kinderkliniken von KÖTTGEN und CALLENSSEE lag in den Jahren 1946 bis 1956 dessen Häufigkeit zwischen 0,57 und 0,55 % des Gesamtkrankenguts, im Gegensatz zu 0,055 % rheumatoider Arthritis; es endete häufig letal und führte zu Herzklappenfehlern als Spätkomplikation (23).

Gezielte Therapie aufgrund der Erkennung der Streptokokken-Ätiologie und immunpathogenetischer Mechanismen hat die Prognose des rheumatischen Fiebers weitgehend verbessert und diese Krankheit inzwischen selten werden lassen.

Im Gegensatz dazu ist hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese der c.P. noch wenig bekannt. Die häufige Invalidität und auch Letalität, dazu eine problematische Therapie gibt der juv. c.P. eine sozialmedizinische Bedeutung.

Vergleicht man die juvenile mit der adulten c.P., tritt als auffallendster Unterschied der Nachweis des Rheumafaktors in den Vordergrund, der bei der adulten chronischen Polyarthrititis in 70 bis 85% der Fälle nachgewiesen wird, dagegen nur in 10 bis 30% der Fälle bei juveniler c.P. (40, 7).

Der Rheumafaktor hat war keine pathogene Wirkung, beweist aber als Anti-Antikörper der IgG-Immun-Globuline die Gegenwart von Ag-AK-Komplexen, die cytotoxisch wirken (16).

Einen weiteren Unterschied zwischen juveniler und adulter c.P.

beschreibt FASSBENDER (14), der bei histologischen Untersuchungen der subkutanen Knötchen ("Rheumaknoten") seropositiver Patienten mit adulter c.P. die "rheumatoide Nekrose", d.h. Nekrosen mit "monstranzartig umgebender Fibroblastenpalisade" fand; das gleiche Bild bot sich ihm bei der rheumatoiden Vasculitis und Myocarditis. FASSBENDER sieht darin den histologischen Niederschlag pathologischer AG-AK-Reaktionen, der bei den seronegativen Patienten mit juv. c.P. völlig fehlt. Hier zeigt sich histologisch nur das Bild einer Entzündung.

Das sogenannte Still-Syndrom, das erstmals von G.STILL 1897 beschrieben wurde, wird im deutschen Schrifttum der chronischen Polyarthritits zugeordnet (STÖBER, KÖLLE). Anhaltspunkte dazu sind die gemeinsamen ätiologischen Faktoren und familiäre Belastung, die gleiche progrediente Gelenkschädigung und die Beobachtung, daß es zwischen beiden Formen eine Misch- oder Übergangsgruppe gibt.

Aufgrund der Gemeinsamkeiten wird das Still-Syndrom von mehreren Autoren als vorwiegend das frühe Kindesalter betreffende Variante der juvenilen c.P. betrachtet (22, 8, 2).

Obwohl Morbus Still und juv. c.P. als nosologische Einheit mit gleichem morphologischem und histologischem Bild anzusehen sind, lassen sich die beiden Erkrankungen anhand klinischer Kriterien voneinander abgrenzen. Das Still-Syndrom zeigt ungünstigere Prognose, speziell in bezug auf Letalität, Gelenkbefall und Spätschäden; wie sekundäre Amyloidose, chronische interstitielle Nephritis mit Urämie, rezidivierende Myo- und Pericarditis und Arteriitis necroticans (19).

Neben dem signifikant häufigen Befall der Hand-, Finger- und Kniegelenke treten Schwellungen des lymphoretikulären Systems (Milz, Lymphknoten), Fieber, Pericarditis, Anämie und Leukocytose auf.

Die schwerwiegende Organbeteiligung ist mitverantwortlich für die hohe Letalitätsrate von 13% aller am Still-Syndrom erkrankten Patienten (19)

KÖLLE unterscheidet nach folgenden Kriterien:

A) juvenile rheumatoide Arthritis

- 1.a. Monarthritis, wenigstens 6 Wochen anhaltend oder rezidivierend.
- b. Polyarthritis, bereits bei Beginn oder innerhalb von 3 Monaten auftretend; 6 Wochen anhaltend oder rezidivierend.
2. Typische röntgenologische Veränderungen.
3. Morgendliche Gelenksteifigkeit.
4. Typische histologische Befunde bei Gelenkbiopsie.
5. Positive Agglutinationsreaktion (Waalser-Rose- und Latex-Test).
6. Iridocyclitis - Uveitis rheumatica.
7. Subcutane Knötchen.
8. Familiäre Belastung.

B) Zusatzkriterien für das Still-Syndrom

1. Septisches, intermittierendes Fieber
2. Milzschwellung
3. Lymphknotenschwellung
4. Leberschwellung
5. Erythema multiforme rheumatoides
6. Leukocytose
7. Myocarditis
8. Serositis außer Pericarditis

Beim Vergleich der adulten c.P. mit der juvenilen c.P. und des Still-Syndroms findet man hinsichtlich der Geschlechterverteilung einen Unterschied: Beim Erwachsenen überwiegen die Frauen die Männer im Verhältnis 3:1.

Tabelle VI: Geschlechterverteilung beim Still-Syndrom und bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis (26)

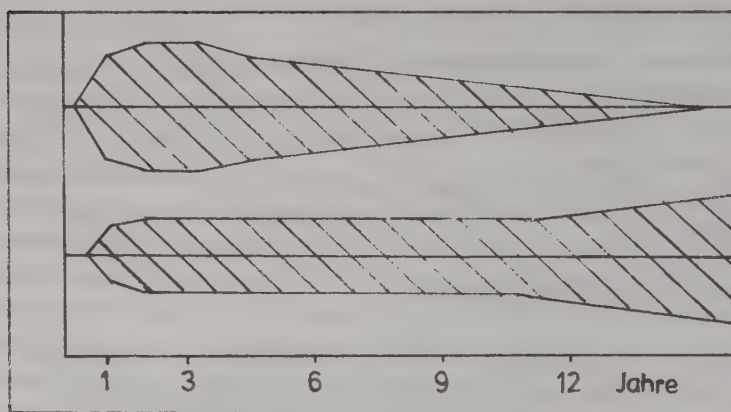
Gruppe A	Still-Syndrom (126 Patienten) männlich / weiblich - 1 : 0,90
Gruppe B	juvenile rheumatoide Arthritis (510 Patienten) männlich / weiblich - 1 : 1,64

Aus der Tabelle ist beim Still-Syndrom eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht bei der juv. c.P. ersichtlich.

Die Altersverteilung zeigt, daß beim Still-Syndrom bereits im 2. bis 3. Lebensjahr ein Morbiditätsgipfel erreicht wird, wobei schon Fälle im frühen Säuglingsalter beobachtet wurden (17). Die Kurve sinkt dann langsam ab und endet beim 14. Lebensjahr.

Bei der juvenilen c.P. bildet die Morbidität zwischen 1. und 10. Lebensjahr ein flaches Plateau und steigt dann langsam weiter an, was sich auch noch beim Erwachsenen als adulte c.P. fortsetzt.

Abbildung I: Altersverteilung des Krankheitsbeginns der juvenilen c.P. und des Still-Syndroms (20)



Altersverteilung schematisiert. Oben Still-Syndrom, unten juvenile rheumatoide Arthritis.

Erwähnenswert ist ferner, daß die juvenile c.P. in einem Drittel der Fälle als Monarthritis beginnt, sich später aber bei 75% der Patienten unter Beteiligung weiterer Gelenke und Verschlechterung der Prognose zur Polyarthrititis mit destruktiven Gelenkschädigungen ausweitet.

KÜLLE (21) diagnostiziert eine Monarthrititis als solche, wenn mindestens drei Monate nach Erstauftreten kein weiterer Ge-

lenkbefall hinzukommt, wobei eine Polyarthrititis sich auch noch nach Jahren entwickeln kann.

Der Krankheitsbeginn in Form einer Oligoarthrititis (gleichzeitiger Befall von 2-4 Gelenken) ist hingegen seltener anzutreffen (10%) und nimmt einen überwiegend gutartigen Verlauf. In nur 25% dieser Fälle kommt es zu einer Polyarthrititis und bei nur 5% der Patienten wurden Endbefunde an mehr als vier Gelenken festgestellt.

Tabelle VII: Häufigkeit der Mon-, Oligo- und Polyarthrititis bei Krankheitsbeginn (21)

Gelenkbeteiligung	Still-Syndrom	juv. c.P.
Monarthrititis	12,2 %	33,1 %
Oligoarthrititis	3,0 %	10,6 %
Polyarthrititis	84,8 %	56,3 %

4.1.1. Die Beziehung von HLA-B 27 zur juvenilen c.P.

Wie schon anfangs erwähnt, wurden in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen, Beziehungen zwischen HLA-Antigenen und verschiedenen Krankheiten zu finden.

Die bekannte Beziehung zwischen dem wichtigsten Histokompatibilitäts-System bei Mäusen (H-2-System) und H-2-verbundenen Genen hat den Anlaß zu intensiven Studien gegeben (27, 25).

Durch diese wichtige Entdeckung wurde die Suche nach ähnlichen HLA-typischen Krankheiten beim Menschen aufgenommen. Mehrere Autoren haben nach einer Beziehung von Histokompatibilitäts-Antigenen zur juvenilen chronischen Polyarthrititis gesucht. Von SCHALLER et al. (30) stammt eine Studie, bei der 112 Patienten mit gesicherter Diagnose einer juv. c.P. nach ihren HLA-Antigenen untersucht wurden.

Die Kriterien für die Auswahl der Patienten waren:

1. Krankheitsbeginn vor dem 16. Lebensjahr,
2. eine persistierende Arthritis (3 Monate oder länger),

3. typisch hohes intermittierendes Fieber,
4. rheumatoider Hautausschlag,
5. Ausschluß anderer Krankheiten, die mit Arthritis verbunden sind.

Bei dieser Studie sollte die Prävalenz von HLA-B 27 und anderer Histokompatibilitäts-Antigene erörtert und sollte untersucht werden, ob diese Prävalenz durch Verbindung dieses HLA-Antigens mit besonderen Krankheits-Untergruppen erklärt werden kann.

Tabelle VIII: Prävalenz von HLA-B 27 bei 112 Kindern mit juveniler chronischer Polyarthrititis (SCHALLER et al.)

Krankheitsgruppe	HLA-B 27	
Still-Syndrom	3/22	14 %
polyartikuläre Fälle, Rheumafaktor negativ	3/26	11 %
polyartikuläre Fälle, Rheumafaktor positiv	3/8	37 %
chronische Iridocyclitis	2/15	13 %
pauciartikuläre Fälle, Mädchen	2/18	11 %
pauciartikuläre Fälle, Jungen	11/18	61 %
Sp.a.	5/5	100 %
Kontrolle	150/1863	8 %

Aus der Tabelle geht die offensichtliche Erhöhung von HLA-B 27 bei dem gesamten Krankengut, insbesondere aber bei männlicher Oligoarthrititis hervor.

Die Studie zeigt allerdings keine signifikante Beziehung von B 27 mit dem systemischen Beginn der juvenilen c.P., mit der pauciartikulären juvenilen c.P. bei Mädchen und mit juveniler c.P. mit chronischer Iridocyclitis.

Damit sollte verdeutlicht werden, daß klinisch erkannte Krankheiten unter der Kategorie "Juvenile chronische Polyarthrititis" möglicherweise mehr als eine einzige Krankheit darstellen. Diese

Heterogenität muß bei interpretierenden Studien wie der der Histokompatibilitäts-Typisierung berücksichtigt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie SCHALLER kamen auch STURROCK et al. (38). Von 24 nach Histokompatibilitäts-Antigenen untersuchten Patienten mit juveniler c.P. konnte bei 29,2 % = 7 Patienten HLA-B 27 nachgewiesen werden. Auffallend ist jedoch auch an dieser Studie, daß von den 7 Patienten mit B 27 6 männlichen Geschlechts sind.

RACHELEFSKY et al. (28) untersuchten 26 Patienten mit diagnostisch gesicherter juv. c.P. und stellten bei 42% HLA-B 27 fest. Auch hier zeigte sich eine Verteilung von HLA-B 27 zugunsten der männlichen Patienten, und zwar im Verhältnis 6 : 5. Beachtenswert ist ferner, daß die Patienten mit B 27 einen früheren Krankheitsbefall hatten, und zwar durchschnittlich mit 4 1/2 Jahren, während bei den Patienten ohne B 27 die Krankheit erst durchschnittlich mit 8 1/2 Jahren auftrat.

Kleinere Studien von BUC (9), VEYS (39) und MACUROVA (26) zeigten ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von B 27 bei Patienten mit juv. c.P., was zwischen 57% und 29% im Gegensatz zur Normalbevölkerung lag.

Das besondere Interesse an B 27 bei juv. c.P. kommt daher, weil Langzeit-Studien zeigten, daß eine signifikante Anzahl der Patienten eine Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.) entwickelten (ANSELL 1969). (Darüber siehe 4.2.)

So untersuchten HALL et al. (15) 66 Patienten, davon 26 männlichen und 40 weiblichen Geschlechts, bei denen eine juv. c.P. in möglichst frühem Stadium anzutreffen war. Die Krankheitsdauer lag zur Zeit der Untersuchung zwischen 6 Wochen und 5 Jahren. Die Verteilung der HLA-Antigene wurde bei diesen relativ frühen Fällen mit einer Kontrollgruppe verglichen. HALL fand eine B 27-Rate von 25% und eine 10%ige Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe. Außerdem war in dieser Studie im Gegensatz zu RACHELEFSKY festzustellen, daß Patienten ohne B 27 einen früheren Krankheitsbeginn hatten (durchschnittlich mit 7,2 Jahren) als Patienten mit HLA-B 27 (durchschnittlich mit 9,5 Jahren).

HALL diagnostizierte weiterhin bei der B 27-Gruppe eine Sakroiliitis vom Sp.a.-Typ, woraus er die Hypothese ableitet, daß junge Patienten mit HLA-B 27 eine Spondylitis vom Sp.a.-Typ oder eine freie Sp.a. entwickeln.

EDMONDS et al. (13) verfolgten in einer Langzeit-Studie über 15 Jahre 46 Patienten, die die Kriterien der juvenilen c.P. erfüllten, als sie von ANSELL und BYWATER 1959 und 1962 das erste Mal gesehen wurden.

Gruppe 1 der jetzt nachuntersuchten Patienten bestand aus 7 Personen, die inzwischen eine Sp.a. entwickelt hatten. Betroffen waren 6 Männer und 1 Frau. Bei allen wurden die klinischen Zeichen der Sp.a., Sakroiliitis und typische Wirbelsäulen-Veränderungen festgestellt.

HLA-B 27 wurde bei 6 der 7 Patienten gefunden.

Gruppe 2 waren 8 Männer, bei denen sich die juv. c.P. zu einer Sakroiliitis vom Sp.a.-Typ entwickelt hat, und bei allen 8 Patienten trat HLA-B 27 auf.

Gruppe 3 umfaßte 20 Frauen und 8 Männer, bei denen kein röntgenologischer Befund einer Sakroiliitis vorlag. Bei 6 der Patienten war die Krankheit noch aktiv, die übrigen hatten bleibende Gelenkveränderungen beziehungsweise ausgedehnte Polyarthrit. Bei nur 4 Patienten wurde B 27 nachgewiesen.

Schließlich wurden 8 Frauen und 3 Männer zur Gruppe 4 gerechnet, bei denen das Krankheitsmuster der adulten c.P. mit symmetrischem Gelenkbefall vorlag, jedoch ohne röntgenologisch nachweisbare Sakroiliitis und ohne HLA-B 27.

Tabelle IX: HLA-Verteilung bei juveniler c.P. bzw. Sp.a.
(EDMONDS et al.)

Gruppe	Anzahl Männer	HLA-B 27	Anzahl Frauen	HLA-B 27
1. juv. c.P., die sich zur Sp.a. entwickel- te	6	5	1	1
2. juv. c.P. mit Sakroiliitis	8	8	0	0
3. juv. c.P. ohne Sakroiliitis	8	2	12	2
4. juv. c.P. mit Über- gang in adulte c.P.	3	0	8	0

Als Ergebnis dieser Langzeit-Studie stellt EDMONDS ebenfalls fest, daß sich einige juvenile c.P.-Fälle in eine Sp.a. entwickeln können. Interessant ist weiterhin, daß bei den juv. c.P.-Patienten, bei denen sich keine Sakroiliitis entwickelte, HLA-B 27 höher als vermutet auftrat (20%). Somit braucht das Vorhandensein von B 27 nicht immer eine Sakroiliitis auszudrücken.

Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit denen von RACHELEFSKY, TARASAKI, KATZ, STIEHM (28).

Allerdings sollte der Nachweis von B 27 speziell bei Jungen den Kliniker alarmieren und ihn dazu bewegen, nach einer Sakroiliitis oder Spondylitis zu suchen.

4.2. Die juvenile Spondylitis ankylopoetica (juv. Sp.a.)

Die Spondylitis ankylopoetica, auch Morbus Bechterew oder Bechterew'sche Krankheit genannt, ist ein entzündliches Systemleiden mit Tendenz zur knöchernen Ankylose, vorwiegend die Iliosakralgelenke und die Wirbelsäule betreffend.

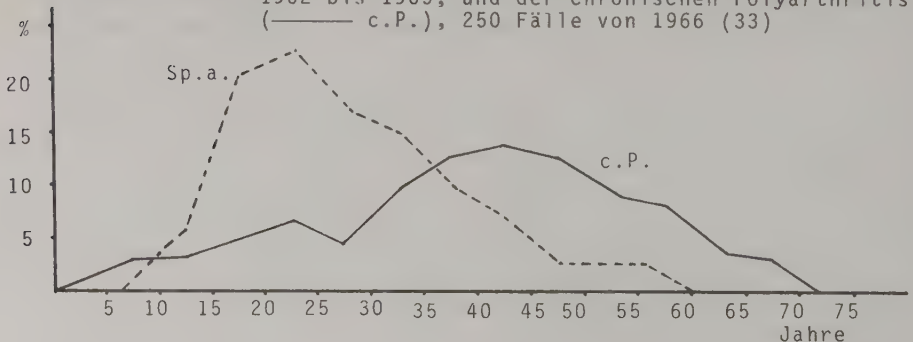
Dazu gesellt sich in 60% der Fälle eine Extremitätenarthritis. Die Geschlechterverteilung beträgt 4 - 5 Männer zu einer Frau, und der Morbiditätsgipfel liegt im dritten Lebensjahrzehnt (33).

Die Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.) wird selten bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert, und die klinischen Erscheinungen der juvenilen Form sind von den klassischen Beschreibungen der adulten Sp.a. verschieden.

Die Erkennung der Krankheit ist jedoch im Hinblick auf die therapeutische Behandlung wichtig.

Nach einer Studie von SCHILLING et al. 1966 und 1969 (33) begann bei 600 Sp.a.-Fällen in 7,8% = 48 Patienten die Krankheit vor dem 17. Lebensjahr in Form einer Arthritis der unteren Extremitäten. Die Altersgrenze von 16 Jahren beinhaltet den ungefähren Abschluß der Pubertät und wird auch sonst in der Literatur als Grenze einer juvenilen Erkrankung benutzt. Vor dem 10. Lebensjahr beginnt die Sp.a. nur sehr selten (nach der Literatur sind nur 2 Fälle mit Krankheitsbeginn vor dem 6. Lebensjahr bekannt), steigt dann aber kontinuierlich an.

Abbildung II: Altersverteilung des Krankheitsbeginns der Spondylitis ankylopoetica (----- Sp.a.), 600 Fälle von 1962 bis 1965; und der chronischen Polyarthrititis (—— c.P.), 250 Fälle von 1966 (33)



Im Gegensatz zur adulten Sp.a. konnte SCHILLING bei der juvenilen Sp.a. eine leichte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts von 12% nach 16% feststellen. Des weiteren beginnt in nur 10% der Fälle die juvenile Sp.a. am Stammskelett, wohingegen man dies zu 70% bei der adulten Form antrifft.

Das Hauptkennzeichen der juvenilen Sp.a. ist deren Lokalisation bei Krankheitsbeginn an den peripheren Gelenken als Monarthrit, Coxitis, Iliosacralarthritis und Zehengrundarthritis, wobei der Häufigkeit nach eine Oligoarthritis der unteren Extremitäten, Monarthrit, chronisch polyarthritisches Primärstadium und akute, subakute oder rezidivierende Polyarthrit auftritt (33).

Für die Symptome der juv. Sp.a. ergibt sich eine Mittelstellung zwischen der juv. c.P. und der adulten Sp.a.

Bei der Sp.a. wie auch bei der juv. c.P. werden die Halswirbelsäule und die Iliosakralgelenke befallen, und man beobachtet oft eine Iritis. Der Rheumafaktor fehlt bei der Sp.a. fast immer und bei der juv. c.P. häufig.

SCHILLING beschreibt folgende wesentliche Unterschiede:

Im Gegensatz zur adulten Form kommt die Iridocyclitis (Uveitis) weitgehend bei der juv. c.P. vor, während sie nur noch bei 20% der Fälle von adulter Sp.a. anzutreffen ist.

Weiterhin ist bei der juv. Sp.a. die Iritis-Häufigkeit bei 33% der Patienten auffallend.

Die zunächst einseitige Iliosakralarthritis, der mehr oder weniger schnell die Ankylose folgt, zeigt den Beginn einer juv. Sp.a. an. Aus diesem Grund sollte jeder Junge ab dem 10. Lebensjahr mit unspezifischer Arthritis der Hüfte, Knie- oder Zehengrundgelenke im Hinblick auf eine beginnende Sp.a. untersucht werden.

Typisch ist der Übergang auf die Wirbelsäule, wobei zunächst die Lendenwirbelsäule versteift.

Eine Ossifizierungstendenz zeigt sich aber erst ab dem 3. Lebensjahrzehnt und bleibt bei den juvenilen Fällen meist aus.

Als Funktion des Manifestationsalters der Sp.a. bezeichnet SCHILLING die unterschiedliche Ausprägungsform des Leidens als "Nosomorphose".

Er gibt folgende Sonderformen der juv. Sp.a. an (34):

1. Die ankylosierende Panarthrititis als Extremvariante.
2. Die primär mit Coxitis ankylosierende Verlaufsform der Sp.a.
3. Den "bipolaren Manifestationstyp".

Der retrospektiven (34) wurde jüngst von KÖLLE und SCHILLING (35) eine aktuelle Studie der juv. Sp.a. hinzugefügt, die dem Krankengut der Rheuma-Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen entstammt. Danach wurden folgende Kriterien für die juv. Sp.a. aufgestellt:

Tabelle X: Kriterien der juvenilen Spondylitis ankylopoetica zwischen dem 11. und dem 16. Lebensjahr (35)

I. Hinweisende

1. männliches Geschlecht
2. Beginn als Oligoarthritis der unteren Extremitäten;
episodische Knie-Synovitis
3. Fersenschmerz - Kalkaneopathie
4. Iritis
5. HLA-B 27

II. Wahrscheinliche

1. Familiäre Belastung (Vater Sp.a.)
2. HLA-B 27 + Iritis
3. Spät: Lendenwirbelsäulen-Symptomatik (Schmerz, Behinderung)

Häufigste diagnostisch hochverdächtige Konstellation:

I 1,2,5; II 1

III. Sichere

Iliosakralarthritis

meist einseitiger Umbau:

Röntgen-Kriterien: primär iliakral großbogige Resorption,
es folgt paraartikuläre Sklerose,
schließlich breites Umbaufeld

4.2.1. Die Beziehung von HLA-B 27 zur juv. Sp.a.

Aufgrund der bekannten großen Wechselbeziehung des II.-Locus-Antigens HLA-B 27 zu rheumatischen Krankheiten wurde die Suche nach Verbindungen zur juv. Sp.a. von verschiedenen Autoren in den letzten Jahren intensiviert.

SCHALLER et al. (30) haben in ihrer schon erwähnten Studie die Prävalenz von HLA-B 27 bei Patienten mit juv. Sp.a. untersucht. Die Diagnose einer Spondylitis ankylopoetica erforderte charakteristische Iliosakralveränderungen wie klinisch bzw. röntgenologisch erkennbare Veränderungen an der Lendenwirbelsäule. Von den 5 Patienten (vier Jungen und ein Mädchen) mit Krankheitsbeginn zwischen 6 und 12,5 Jahren hatten alle HLA-B 27.

SCHALLER schließt aus ihrer Studie, daß Sp.a. bei Kindern mit peripherer Arthritis beginnen - was der juv. c.P. ähnelt - und daß dies einige Jahre vor Veränderungen der Iliosakralgelenke an der Wirbelsäule geschehen kann, was SCHILLING 10 Jahre früher schon gezeigt hatte (33).

Die erhöhte Prävalenz von B 27 bei Patienten, deren Krankheit in Richtung einer Sp.a. fortschreitet, oder die klinischen Symptome einer Sp.a. erfüllt, erlaubt umgekehrt die vorsichtige Diagnose einer Sp.a. bei peripherer Arthritis und dem Nachweis des HLA-B 27.

Eine weitere Studie beschreiben SCHALLER et al. (31), in der sie von 109 rheumatologisch erkrankten Kindern 6 Patienten (fünf Jungen und ein Mädchen) mit juv. Sp.a. nach HLA-B 27 untersuchten.

Im Vergleich zum 4-8%igen Auftreten bei der Normalbevölkerung hatten auch in dieser Studie alle sechs Kinder HLA-B 27.

Die Autorin ist gleichsam wie auch andere Rheumatologen der Meinung, daß die Gegenwart von B 27 zu einer sorgfältigen Untersuchung der Patienten im Hinblick auf eine frühe Sp.a. Anlaß geben sollte.

Daß das Auftreten von Histokompatibilitäts-Antigenen im Zusammenhang mit der Vererbungslehre gesehen werden muß, wurde schon anfangs erwähnt.

Interessant ist diesbezüglich die Studie von STURROCK et al. (38), der neben Familienuntersuchungen von Patienten mit juv. c.P. auch nach familiären Beziehungen bei der juvenilen Sp.a. forschte. STURROCK standen drei Familien zur Verfügung, bei denen Fälle von Sp.a. und Sakroiliitis auftraten.

Neben dem bekannten hohen Anteil von HLA-B 27 bei der adulten Sp.a. fand der Verfasser bestätigt, daß auch die juvenile Sp.a. in den Vererbungsvorgang mit einbezogen ist.

Auch aus Familienuntersuchungen zeigt sich, daß das Auftreten von HLA-B 27 bei Familienmitgliedern zwar kein vollständig zuverlässiger Hinweis auf die Entwicklung von Iliosakralkrankheiten sein kann, die Möglichkeit eines Befalls aber in Erwägung gezogen werden muß.

5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

5.1. Krankengut und Methodik

5.1.1. Krankengut

Die Dokumentation umfaßt ein Krankengut von insgesamt 176 Patienten, die in der Zeit von September 1974 bis September 1976 von uns auf ihr HLA-Muster im Typisierungslabor der Transfusionszentrale der Universitätskliniken Mainz (Leiterin: Ltd. Medizinaldirektorin Frau Dr. Arndt-Hanser) untersucht worden sind.

Die zu typisierenden Blutproben erhielten wir von Herrn Priv.-Doz. Dr. Kölle aus der Rheumakinderklinik in Garmisch-Partenkirchen und aus der Rheuma-Ambulanz von Herrn Professor Dr. Schilling in Mainz.

Wir haben uns bewußt auf Kinder im Alter zwischen 9 und 16 Jahren beschränkt, weil die Suche nach HLA-B 27 ursprünglich der Differentialdiagnose zur juvenilen Spondylitis ankylopoetica gegolten hat, die erst ab dem 10. Lebensjahr aktuell wird. Die klinischen Informationen stützten sich auf die Arzt- und Klinikberichte, wobei Patienten mit unklarer Diagnose keine Berücksichtigung in der Studie fanden. Zur Kontrolle der Diagnose wurden nach Abschluß der Untersuchungen die Entlassungs- bzw. die letzten Arztberichte mit den zu Beginn der Studie erstellten verglichen.

Das Krankengut gliedert sich folgendermaßen auf:

(A) Juvenile chronische Polyarthritits	153 Pat.
1. Still'sche Krankheit und polyartikuläre Fälle	91 Pat.)
2. pauciartikuläre (= mono- + oligoartikuläre Fälle)	62 Pat.) ¹⁵³
3. Fälle (aus 1. und 2.) mit Iridocyclitis als Begleitsymptom	30 Pat.
4. juvenile Spondylitis ankylopoetica	4 Pat.
(B) Juvenile Spondylitis ankylopoetica	23 Pat.
Gesamtzahl (A + B)	176 Pat.
davon 120 männlich, 56 weiblich	

Von der in Deutschland entsprechend der Schule Stoeber-Kölle üblichen Einteilung der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde hier also bewußt abgewichen, und zwar insbesondere mit dem Ziel direkter Vergleichbarkeit mit den Statistiken der englischsprachigen Literatur (vgl. Literatur-Übersicht).

Die Kinder mit juveniler chronischer Polyarthrititis vom Still-Typ wurden mit den übrigen Patienten, die an rheumatoider Arthritis mit polyartikulärem Gelenkbefall litten, in der ersten Gruppe zusammengefaßt. Dies erwies sich als praktisch im Hinblick darauf, daß im untersuchten Lebensabschnitt zwischen 10. und 15. Lebensjahr der polyarthritische Typ insgesamt erfaßt und dem mono- bis oligoartikulären Typ gegenübergestellt werden konnte.

Diese, die zweite Gruppe, wurde nach dem Vorbild von SCHALLER et al. (30) als "pauciartikulär" bezeichnet und in männliche und weibliche Fälle unterteilt.

Die dritte Gruppe umfaßt die Kinder der ersten und zweiten Gruppe, die anamnestisch oder aktuell eine Iridocyclitis aufwiesen. Die vierte Gruppe fügt die Fälle an, die sich schließlich sicher oder mit hinreichender Wahrscheinlichkeit nach den Kriterien von SCHILLING und KÜLLE (35) als der juvenilen Sp.a. zugehörig erwiesen. Sie entstammen alle der zweiten Gruppe.

Das gesamte Krankengut von 176 Kindern besteht aus drei Kollektiven, die zunächst unabhängig voneinander ausgewählt worden waren und deshalb nicht ohn weiteres zusammengefaßt werden durften.

Kollektiv I: Dies ist eine Gruppe von 93 Kindern, die zuerst untersucht worden sind (1974/75) und damals noch - auf der gezielten Suche nach Fällen juveniler Spondylitis ankylopoetica - durch bevorzugte Auswahl mono- und oligoartikulärer Fälle (52 pauciartikuläre Fälle) dieser Gruppe einen selektionierten Charakter verliehen haben.

Es war notwendig, diesem Kollektiv also noch ein zweites, unausgelesenes gegenüberzustellen (II).

Kollektiv II: Diese Gruppe von 60 Kindern mit juveniler chronischer Polyarthrititis kann deshalb als Zufallsgruppe bezeichnet werden, weil sie ausschließlich aus Kindern der Rheuma-Kinderklinik (1975/76) besteht, die lückenlos und ohne Auswahl sofort

nach Einlieferung in die Klinik und entsprechend dieser zufälligen Reihenfolge zur HLA-Typisierung herangezogen worden sind.

Dabei fällt allerdings die (ebenso zufällige) Bevorzugung des männlichen Geschlechts auf, wie sie der allgemeinen Statistik der juv. c.P. nicht entspricht.

In beiden Kollektiven wurden dann die diagnostischen Untergruppen auf das Vorhandensein von HLA-B 27 geprüft. Nachdem beide Kollektive auf ihr diesbezügliches prozentuales Verhalten verglichen worden sind, schien es erlaubt, auch die Summe beider Kollektive in die Betrachtung mit einzubeziehen (Tab. XI).

Das dritte Kollektiv schließlich stellt die Gruppe B dar, eine selbständige Gruppe aus Fällen mit juveniler Spondylitis ankylopoetica (sog. Bechterew'sche Krankheit).

Da wir erst im Laufe der letzten Jahre gelernt haben, aus der juvenilen Altersgruppe der chronischen Polyarthrititis die juvenile Sp.a. herauszudifferenzieren, haben wir die vier Fälle, die sich aus dem Gesamtkrankengut (A), und zwar der Untergruppe 2a, schließlich als juvenile Sp.a. erwiesen haben, der Statistik A nur angefügt und dann dem Kollektiv B zugeordnet (Tab. XII). Dieses besteht aus 23 Fällen juveniler Spondylitis ankylopoetica, davon 19 Kinder aus dem Beobachtungsgut von SCHILLING der Jahre 1974 und 1975, die wir auf ihr HLA-System typisiert haben und die ich als Anhang dieser Arbeit anfügen darf.

5.1.2. Methodik

Die HLA-Typisierung führten wir mit dem Mikrolymphotoxizitätstest nach Kissmeyer-Nielsen durch. Dabei wird die vorbereitete Lymphocytensuspension des zu testenden Patientensерums in jeweils mit verschiedenen Antiseren vorgeimpfte Vertiefungen einer Mikrotestplatte gegeben. Nach einer Inkubationszeit wird die Reaktion unter dem Phasenkontrastmikroskop sichtbar.

Aus dem prozentualen Anteil der destruierten Zellen errechnet sich das positive bzw. negative Ergebnis eines Antiserums und damit eines bestimmten Antigens.

Unsere Untersuchungen bezogen sich auf folgende Antigene:

HLA - A 1	HLA - AW 32	HLA - BW 17
HLA - A 2	HLA - AW 26	HLA - BW 35
HLA - A 3	HLA - B 5	HLA - BW 40
HLA - A 9	HLA - B 7	HLA - BW 15
HLA - A 10.	HLA - B 8	HLA - BW 16
HLA - A 11	HLA - B 12	HLA - BW 21
HLA - A 28	HLA - B 14	HLA - BW 22
HLA - A 29	HLA - B 27	

Als Kontrollgruppe dient uns ein Kollektiv von 1000 Blutspendern der Transfusionszentrale der Universitätskliniken Mainz, das uns freundlicherweise von der leitenden Direktorin, Frau Dr. Arndt-Hanser, zur Verfügung gestellt wurde (vgl. Dissertation Ursel Schreiber). Diese Gruppe stellt einen repräsentativen Durchschnitt dar und gibt das Vorkommen von HLA-B 27 bei der gesunden Normalbevölkerung mit 7,7% wieder.

Dieses Ergebnis steht auch in Übereinstimmung mit anderen Blutspender-Kollektiven aus der gesamten Bundesrepublik und Nachbarländern: ALBERT (München) 7%; Bertrams (Essen) 6%; Mayr (Österreich) 9,6%; Dausset (Frankreich) 7,2%.

Da beide Untersuchungen, nämlich die der Patientengruppe und die der Kontrollgruppe, im selben Labor, mit denselben Methoden und den gleichen Antiseren vorgenommen wurden, kann man von Beobachtungsgleichheit ausgehen.

Ein strukturgleiches Kollektiv haben wir allerdings nicht, weil es keine speziellen Untersuchungen über das prozentuale Vorkommen von HLA-B 27 bei gesunden Kindern gibt. Da sich aber einerseits das ererbte HLA-Muster im Laufe des Lebens nicht ändert und andererseits eine diesbezügliche selektionierende Kindersterblichkeit unbekannt (wenigstens unwahrscheinlich) ist, müßte der Vergleich mit dem Erwachsenenkollektiv erlaubt und damit die Bedingung der Strukturgleichheit indirekt erfüllt sein.

Tabelle XI: Ergebnisse von 153 Patienten mit juveniler chronischer Polyarthrit (A)

diagnostische Untergruppe	Kollektiv I (selektioniert)				Kollektiv II (zufällig)				Kollektiv I + II			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
(A) juv. c.P.												
gesamt	93	100,0	37/93	39,8	50	100,0	26/60	43,3	153	100,0	63/153	41,2
männlich	58/93	62,4	30/58	51,7	44/60	73,3	24/44	54,5	102/153	66,7	54/102	52,9
weiblich	35/93	37,6	7/35	20,0	16/60	26,7	2/16	12,5	51/153	33,3	9/51	17,6
1. Still + polyarticular	41/93	44,1	15/41	36,6	50/60	83,3	20/50	40,0	91/153	59,5	35/91	38,5
2. pauciarticular gesamt	52/93	55,9	22/52	42,3	10/60	16,7	6/10	60,0	62/153	40,5	28/62	45,2
a. pauciarticular männlich	28/52	53,8	16/28	57,1	7/10	70,0	5/7	71,4	35/62	56,5	21/35	60,0
b. pauciarticular weiblich	24/52	46,1	6/24	25,0	3/10	30,0	1/3	33,3	27/62	43,5	7/27	25,9
3. Iritis	21/93	22,6	7/21	33,3	9/60	15,0	1/9	11,1	30/153	19,6	8/30	26,7
4. juv. Spondylitis ankylopoetica	3/93	3,2	3/3	100,0	1/60	1,7	1/1	100,0	4/153	2,6	4/4	100,0

Tabelle XII: Ergebnisse von 23 Patienten mit juveniler Spondylitis ankylopoetica (B)

(B)	juv: Sp.a.	HLA-B 27	
		n	%
gesamt	23	21/23	91,3
männlich	18	16/18	88,9
weiblich	5	5/5	100,0

5.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Tabellen XI und XII aufgeführt.

Betrachten wir zuerst die juvenile chronische Polyarthritis (A). Im Kollektiv I (Auswahlgruppe) fanden wir durch Typisierung bei 37 der 93 untersuchten Patienten das Histokompatibilitätsantigen HLA-B 27. Das ist ein prozentualer Anteil von knapp 40. Der männliche Patientenanteil ist dabei mit 51,7% gegenüber 20% weiblicher Fälle deutlich überwiegend.

Bei 41 Kindern mit juveniler chronischer Polyarthritis der Still'schen Verlaufsform ermittelten wir 15 Kinder mit dem HLA-B 27 und somit eine Rate von 36,6% für den polyarthritischen Typ der juvenilen chronischen Polyarthritis.

Die 22 HLA-B 27-positiven Fälle unter den 52 Kindern mit pauci-artikulärem Gelenkbefall (Mono- und Oligoarthritis), die im Kollektiv I bevorzugt ausgewählt worden waren, liegen mit 42,3% kaum über dem Gesamtvorkommen des Antigens in diesem Kollektiv. Dabei haben die 16 Jungen mit mehr als 57% gegenüber den 6 Mädchen (25%) wiederum den größten Anteil. Das HLA-B 27 wurde des weiteren bei 7 von 21 (33,3%) Patienten mit Iritis nachgewiesen.

Im Kollektiv II (Zufallsgruppe) haben wir 44 Jungen und 16 Mädchen typisiert und stellten hier einen noch höheren Unterschied zwischen beiden Geschlechtern bezüglich des HLA-B 27 fest. Wir

fanden bei 24 Jungen (54,5%) und bei nur 2 Mädchen (12,5%) dieses Antigen.

Die Typisierung in den Untergruppen ergab: Von den 50 Kindern, die an Still'scher Krankheit bzw. an polyartikulärem Gelenkbe-
fall litten, hatten 20 das HLA-B 27. Dies entspricht einer Rate
von wiederum 40%. Die Typisierung der 10 pauciartikulären Fälle
der Zufallsgruppe ergab bei 6 Patienten, das sind 60%, das Anti-
gen B 27. Es handelt sich dabei um 5 Jungen (71,4%) und um ein
Mädchen (33,3%).

Nur ein Patient (11,1%) von 9 Kindern mit Iritis erwies sich als
HLA-B 27-positiv.

Die letzteren Untergruppen sind relativ klein und werden damit
in ihrer prozentualen Aussagekraft gemindert.

Fassen wir nun die Kollektive I und II zusammen, so haben wir
ein Patientenkollektiv von 153 Kindern mit juveniler chronischer
Polyarthritits, bei denen in 41,2% der Fälle, nämlich dreiundsech-
zimal, das Histokompatibilitäts-Antigen gefunden wurde.

Es ist der höhe männliche Anteil von 53% (54 von 102 Jungen)
im Kontrast zu 17,6% (9 von 51) Mädchen auffallend.

35 von 91 Kindern der 1.Untergruppe hatten das HLA-B 27, ent-
sprechend 38,5%. Bei den pauciartikulären Fällen handelt es sich
um insgesamt 62 Kinder (35 Jungen und 27 Mädchen), von denen 28
(45,2%) das Antigen B 27 besaßen. Wie in den vorher beschriebe-
nen Ergebnissen stellten wir auch hier in der HLA-Häufigkeit
den bemerkenswerten Unterschied zwischen männlichen und weib-
lichen Patienten fest: Von den 35 Jungen hatten 21, das sind
60,0%, das Antigen B 27, während wir dieses nur bei 7 Mädchen
nachgewiesen haben, also bei 25,9%, was knapp die Hälfte der
männlichen Fälle bedeutet.

Das HLA-B 27 wurde des weiteren bei 8 von 30 Kindern mit dem
Symptom Iritis bei juveniler c.P. gefunden. Wir haben hier eine
Häufigkeit von 26,7% festzustellen.

Vier Kinder des Gesamtkollektivs (2,6%), alle aus der Untergrup-
pe der männlichen pauciartikulären Fälle, erwiesen sich inzwi-
schen, mindestens mit hinreichender Wahrscheinlichkeit, als ju-

venile Spondylitis ankylopoetica. Alle vier Kinder hatten das HLA-B 27. Dies ist erwartungsgemäß, da das Vorhandensein dieses ererbten Antigens zu unseren Kriterien der Diagnose gehört, das nur ausnahmsweise bei zwingendem Überwiegen anderer Kriterien fehlen darf.

III. Schließlich wird als Anhang das Kollektiv B der juvenilen Spondylitis ankylopoetica (sog. Bechterew'sche Krankheit) ausgewertet (Tab. XII), das unabhängig von den eben beschriebenen Kollektiven I und II typisiert worden ist. In diesen 23 Fällen sind die vier zuletzt erwähnten Kinder enthalten. Alle sind nach den Kriterien von SCHILLING und KÖLLE diagnostiziert worden (35). 18 sind männlichen und fünf weiblichen Geschlechts. Das HLA-B 27 fanden wir in 21 Fällen, das sind also 91%. Nur bei zwei Jungen wurde es vermißt, obwohl die klinischen und röntgenologischen Kriterien diagnostisch zwingend waren.

6. DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen der Histokompatibilitätsantigene bei juveniler chronischer Polyarthritiden zeigen uns eine überraschend hohe prozentuale Häufigkeit von HLA-B 27 bei unseren Patientenkollektiven.

Vergleicht man das HLA-B 27-Vorkommen des gesunden Kontrollkollektivs von 7,7% mit dem Gesamtvorkommen von 41,2% bei der juvenilen c.P. (Kollektiv I und II), so können wir Übereinstimmung mit jenen Autoren feststellen, die - allerdings an kleineren Kollektiven - zu ähnlichen Ergebnissen, die um 40% liegen, gekommen sind (28, 30, 38). Im Gesamtkollektiv besteht diesbezüglich Übereinstimmung.

In den Untergruppen aber kommen wir zu teilweise abweichenden Ergebnissen. Aus unserer Studie können wir ableiten, daß HLA-B 27 nicht nur, wie zunächst angenommen werden mußte, bei monartikulärem Gelenkbefall vermehrt anzutreffen ist und daß dadurch etwa die hohe Frequenz zustandekommt, sondern wir bemerken, daß das Geschlecht des Patienten einen ausschlaggebenden Faktor für die B 27-Häufigkeit darstellt.

Diese Erkenntnis steht in Übereinstimmung mit SCHATTENKIRCHNER (32), der in seiner Studie ebenfalls die Bevorzugung des männlichen Geschlechts hervorhebt. Auch andere Autoren wie STURROCK (38) und RACHELEFSKY (28) kommen in ihren oben erwähnten Untersuchungen zu einem gleichen Ergebnis, während SCHALLER et al. (30) die überwiegend männliche Bereitschaft für HLA-B 27 zwar erwähnen und statistisch dokumentieren (s. Tab. VIII), doch als Resümee ihrer Untersuchungen den pauciartikulären Gelenkbefall als ausschlaggebenden Faktor für das vermehrte Auftreten von B 27 beschreiben.

Das männliche Überwiegen von HLA-B 27 zeigt sich im (selektierten) Kollektiv I mit 52% zu 20% ($\delta : \varphi$) genauso wie im (randomisierten) Kollektiv II mit 54% zu 12% ($\delta : \varphi$). Ein etwa gleiches Verhältnis findet sich in der kritischen Gruppe der pauciartikulären Fälle (A.2.) mit 57% zu 25% bzw. 71% zu 33%, wobei

in dem Kollektiv II die zufällig geringere Zahl von Mädchen die statistische Aussagekraft trübt.

Obwohl SCHALLER keine signifikante Beziehung von HLA-B 27 zur Still'schen Krankheit, zur polyartikulären juvenilen c.P. und zur pauciartikulären Gruppe bei Mädchen sieht, müssen wir dies aufgrund unserer Ergebnisse mindestens für die erste Untergruppe (die polyartikulären Fälle) mit Werten zwischen 37% und 40% doch annehmen. Die Mädchen mit pauciartikulärem Gelenkbefall liegen mit 25% und 33% zwar niedriger, aber doch noch weit über dem Wert der Kontrollgruppe. Auch SCHATTENKIRCHNER (32) fand in seiner Studie in 29% der Fälle Still'scher Krankheit das HLA-B 27.

Es überrascht, daß bei Fällen mit Iridocyclitis im Vergleich zu den übrigen Untergruppen keine deutlichere genetische Lenkung durch das HLA-B 27 zu erkennen ist. In unserem Zufallskollektiv stimmt der Prozentsatz mit 11 als dem sogar niedrigsten aller Werte mit dem von SCHALLER et al. überein. Es sind auch nicht vorwiegend diese durch Iritis komplizierten Fälle juveniler c.P., die als juvenile Sp.a. erkannt werden müssen (SCHILLING).

Mono- und oligoarthritisch befallene Kinder mit juveniler c.P. stellen die meisten HLA-B 27-positiven Fälle; aber wie schon gesagt, ganz überwiegend in der männlichen Untergruppe. Hier ist unser Ergebnis von 60% bei männlichen und 25,9% bei weiblichen Patienten im Gesamtkollektiv ähnlich dem Ergebnis von SCHALLER et al. mit 61% bei Jungen und (sogar nur) 11% bei Mädchen.

Literaturangaben über die HLA-B 27-Inzidenz bei adulter (nach dem 17. Lebensjahr begonnener) chronischer Polyarthritis sind relativ spärlich. Man geht allgemein von einem Verhältnis aus, das dem der Durchschnittsbevölkerung entsprechen soll. Dies ist z.B. nach SEIGNALET et al. (36) mit 5% bestätigt worden. In der Dissertation von U. Schreiber (im Druck) aber wurde im Krankengut der multizentrischen Studie von SCHILLING (1973 bis 1976) bei der adulten c.P. die überraschende Zahl von 21.5% (n = 93) B 27-positiver Patienten gefunden. Die Diskrepanz ist bislang ungeklärt.

Vergleicht man nun das Verhältnis des Vorkommens von HLA-B 27 bei der juvenilen mit dem bei der adulten chronischen Polyarthri-

tis, dann wird überraschend deutlich der große Unterschied zwischen 40% einerseits, die durch die vorliegende Studie für die juvenile c.P. gesichert erscheint, und 5 bis 8% andererseits, wie sie für die adulte c.P. entsprechend dem Normalvorkommen angenommen wird. Dieses Ergebnis ist aber Überprüfungspflichtig und offenbar durch neuere Ergebnisse relativiert oder überbrückt.

Das hohe HLA-B 27-Vorkommen (über 90%) als genetische Lenkung bei der Spondylitis ankylopoetica (sog. Bechterew'sche Krankheit) ist bekannt. Die Deutung der juvenilen chronischen Polyarthritits, mindestens in bestimmten Untergruppen wie der pauciartikulären, als einer der Sp.a. näher stehenden Gruppe der c.P. als die c.P. des Erwachsenen, war naheliegend. Dieser Gedanke findet aber in unseren Untersuchungsergebnissen keine Unterstützung.

Auch die kleine Gruppe juveniler Sp.a., die mit 3-4% in der gesamten "juvenilen c.P." nach dem 10. Lebensjahr enthalten ist, kann nicht wesentlich zu der hohen B 27-Inzidenz der juvenilen c.P. beitragen. Auch die "Brücke" der Iridocyclitis ist nicht gangbar, da diese Gruppe sogar ein erstaunlich geringes B 27-Vorkommen aufweist.

In unserem Gesamtkollektiv der juvenilen c.P. (im Alter zwischen 10 und 16 Jahren) erwiesen sich nach den Kriterien von SCHILLING und KÖLLE 3,2% dieser Kinder als Fälle juveniler Spondylitis ankylopoetica. Diese Zahl steht in Übereinstimmung mit der Literatur, die durchschnittlich 4% angibt; sie ist geringer als die Angabe mit 8% von SCHILLING et al. in der retrospektiven Studie aus dem Jahre 1969 (n = 48), kommt aber wieder bestätigend nahe an die Zahl von 5,2%, die SCHILLING und KÖLLE in ihrer neuesten, prospektiven Studie 1976 vorgetragen haben (Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 5, im Druck).

Aus dem Anhang (Tab. XII) mit dem Typisierungsergebnis von 23 Fällen juveniler Spondylitis ankylopoetica ergibt sich, daß diese Krankheit auch in der späteren Kindheit im gleichen Prozentsatz der Fälle (ungefähr 10%) wie im Erwachsenenalter ohne die genetische Lenkung durch das HLA-B 27 beginnen kann.

7. ZUSAMMENFASSUNG

1. Unter 153 Kindern mit juveniler chronischer Polyarthritiis fand sich das Histokompatibilitäts-Antigen HLA-B 27 bei 41,2% der Fälle in einem noch nicht ganz klaren Gegensatz zum Vorkommen dieses ererbten Antigens bei der Erwachsenenform der rheumatoiden Arthritis.
2. Die Aufgliederung des Krankenguts in Krankheitsgruppen bestätigt nicht eine signifikante Bevorzugung einer dieser Gruppen, etwa der pauciartikulären (Mono- und Oligoarthritiis der unteren Extremitäten) und bietet damit keine Erklärung an für die hohe B 27-Inzidenz der juvenilen c.P., etwa im Sinne einer Verwandtschaft mit der ankylosierenden Spondylitiis. Vielmehr ist der Geschlechtsunterschied mit signifikanter Bevorzugung des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen Geschlecht im Verhältnis von etwa 60 zu 20% das hervorstechende Ergebnis der vorliegenden Statistik.
3. Die Iridocyclitiis ist nicht ein vom Antigen B 27 bevorzugtes Merkmal der juvenilen c.P. und genetisch gesehen kein "Bindeglied" zur ankylosierenden Spondylitiis.
4. Der Anteil der juvenilen Sp.a. an der "juvenilen c.P." nach dem 10.Lebensjahr beträgt zwischen 3 und 4%. Auch in dieser Gruppe finden sich etwa 10% HLA-B 27-negative Fälle wie im Erwachsenenalter.

8. LITERATUR

- (1) Albert, E.D.: Die genetischen Systeme der menschlichen Histokompatibilität: Das HLA-System.
Blut XXVII, 2 (1973)
- (2) Ansell, B.M., E.G.L.Bywaters: Prognosis in Still's disease.
Bull.rheum.Dis. 9, 189 (1959)
- (3) Behringwerke AG, Frankfurt/M.: HLA-Systeme,
Laboratoriumsblätter für die med. Diagnostik (1973)
- (4) Bias, W.B., F.C.Arnett, B.Z.Schacter: HLA-Symposium Paris:
Genetic Mechanisms Possibly Implicated in HLA and
Rheumatological Disease Association 1/4 (1976)
- (5) Brewerton, D.A.: Symposium on Histocompatibility and
Rheumatic Disease. Ann.rheum.Dis. (1975)
- (6) Brewerton, D.A.: HLA 27 and acute anterior uveitis.
Ann.rheum.Dis. 34 (1975)
- (7) Bywaters, E.G.L., M.E.Carter, E.E.Scott: Comparison of
differential agglutination titre (DAT) in juvenile
and adult rheumatoid arthritis.
Ann.rheum.Dis. 18, 233 (1959)
- (8) Bywaters, E.G.L.: Categorization in medicine: A survey of
Still's disease.
Ann.rheum.Dis. 26, 185 (1967)
- (9) Buc, M., S.Nyulassy, J.Steffanovic, D.Mazolova: HLA-
System and Juvenile Rheumatoid Arthritis.
Tissue Antigens 4, 359 (1974)
- (10) Dostál, C., P.Ivanyi, J.Hána, R.Bardfeld: HLA-Antigene
bei Lupus erythematoses.
Scand.J.Rheum. 8, 30/15 (1975)
- (11) Doury, P., S.Pattin, R.Roue: HLA-Symposium in Paris:
HLA-B 27 in Ankylosing Spondylitis and Reiter's Dis-
ease. 1/13 (1976)

- (12) Ebringer, A., P.Cowling: HLA-Symposium Paris: Crosspe-
activity between Klebsiella Aerogenes Species and
B 27 Lymphocyte Antigens as an Aetiological Factor
in Ankylosing Spondylitis. 1/15 (1976)
- (13) Edmonds, J., R.J.Morris, A.L.Metzger, R.Bluestone, B.An-
sell, J.Terasaki, E.G.L.Bywaters: Follow-up Study
of juvenile chronic polyarthritis with particular re-
ference to histocompatibility antigen W 27.
Ann.rheum.Dis. 33, 289 (1974)
- (14) Fassbender, H.G.: Spezifische und unspezifische Struktu-
ren entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.
Z.Rheumaforsch. 28, 60 (1969)
- (15) Hall, M.A., B.M.Ansell, D.C.D.James, P.Zylinski: HLA-
Antigens in juvenile chronic polyarthritis.
Ann.rheum.Dis. 34, 36 (1975)
- (16) Hartmann, F., H.Deicher: Bindegewebe.
In: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1970)
- (17) Kelley, V.C.: Rheumatoid disease in childhood.
Pediat.Clin.N.Amer. 7, 435 (1960)
- (18) Kölle, G.: Die rheumatoide Arthritis (juvenile chronische
Polyarthritis) und das Still-Syndrom.
Rheuma-Forum 4, 9 (1975)
- (19) Kölle, G.: Kongreßbericht anlässlich der 16.Tagung der
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.
Med.Tribune 48, 10 (1974)
- (20) Kölle, G.: Die rheumatoide Arthritis (juvenile chronische
Polyarthritis) und das Still-Syndrom.
Rheuma-Forum 4, 23 (1975)
- (21) Kölle, G.: Die rheumatoide Arthritis (juvenile chronische
Polyarthritis) und das Still-Syndrom.
Rheuma-Forum 4, 63 (1975)
- (22) Kölle, G.: Die rheumatoide Arthritis (juvenile chroni-
sche Polyarthritis) und das Still-Syndrom.
Rheuma-Forum 4, 90 (1975)

- (23) Köttgen, U., W.Callensee: Statistische Untersuchungen zum kindlichen Rheumatismus.
Steinkopff-Verlag. Darmstadt (1959)
- (24) Lies, R.B., R.B.Messner, G.M.Troup: Histocompatibility-Antigens and Rheumatoid Arthritis.
Arth. and Rheum. 5, 15 (1972)
- (25) Lilli, F.: The effect of Histocompatibility-2-type on response to the Friend leucaemia virus in mice.
J.Exp.Med. 127 (1968)
- (26) Macurova, H., S.Havelka, J.Hoza, R.Bardfeld, E.Ivanscova: Histocompatibility Antigens and Juvenile Rheumatoid Arthritis. HLA-Symposium Paris.
1/31 (1976)
- (27) Mayr, W.R.: Die klinische Bedeutung der leukocyitären Isoantigene.
Wien.klin.Wschr. 373 (1973)
- (28) Rachelefsky, G.S., M.D., P.Terasaki, Ph.D., R.Katz, E.D.Stiehm: Increased Prevalence of W 27 in Juvenile Rheumatoid Arthritis.
T.N.Engl.J.of Med. 892 (1974)
- (29) Rippich, Th., H.Egli: Methodik und Aussagekraft der Histokompatibilitätstestung.
Dtsch.med.J. 22 (1971)
- (30) Schaller, J.G., H.D.Ochs, D.Thomas, B.Nisperos, P.Feigl, R.J.Wedgewood: Histocompatibility antigens in Childhood-onset arthritis.
J.of Ped. 6, 88; 926 (1976)
- (31) Schaller, J.G., H.D.Ochs, E.D.Thomas: HLA-B 27 in childhood-onset arthritis.
Scand.J.Rheum. 8; 30 (1975)
- (32) Schattenkirchner, M., W.Schürer, K.Diem, S.Scholz, E.D. Albert: Die Bedeutung der Histokompatibilitätsantigene für die Rheumatologie.
Akt.Rheum. I, 1 (1976)

- (33) Schilling, F., M.Schacherl, R.Rosenberg: Die juvenile Spondylitis ankylopoetica. Vortrag anl. d. 3.Kongr. d. Südwestdeutschen Ges. f. Innere Medizin in Freudenstadt (Juni 66).
Dtsch.med.Wschr. 94; 473 (1969)
- (34) Schilling, F.: Die Spondylitis ankylopoetica: Ihre klin. Verlaufsformen, radiologischen Typen, viscerale Manifestationen und neurologische Komplikationen. Vortrag anl. d. Arbeitsgesprächs am 15. u. 16.2.73 in Bad Hofgastein.
Verlag W.Maudrich, Wien-München-Bern (1975)
- (35) Schilling, F., G.Kölle: Juvenile und adoleszente Spondylitis ankylopoetica.
Verh.Dtsch.Ges.Rheumatol. 4; 56 (1976)
- (36) Seignalet, J., J.Sany, H.Serre: Apport des groupes HLA au diagnostique en Rhumatologie.
Rev.Rhum. (1975)
- (37) Seignalet, J., J.Clot, J.Sany, H.Serre: HLA-Antigens in Rheumatoid Arthritis.
Vox Sang. 23; 468 (1972)
- (38) Sturrock, R.D., H.M.Dick, N.Henderson, G.K.Goel, P.Lee, W.C.Dick, W.W.Buchanan: Association of HLA 27 in Juvenile Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis.
J. of Rheum. 1; 269 (1974)
- (39) Veys, E.M., E.Coigne, M.Mielants, A.Verbruggen: HLA and Juvenile Chronic Polyarthritits. HLA-Symposium Paris. 42 (1976)
- (40) Ziff, M.P., P.Brown, J.Lospalluto, J.Badin, C.McEwen: Agglutination and inhibition by serumglobulin in the sensitized sheep cell agglutination in rheumatoid arthritis.
Amer.J.Med. 20; 500 (1956)
- (41) Leitartikel: HLA-Antigen and Rheumatic Disease.
Brit.med.J. (1971)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. F. Schilling für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und Unterstützungen während der Durchführung der Arbeit sehr herzlich danken.

Ich gedenke weiterhin in Dankbarkeit des Herrn Privatdozenten Dr. G. Kölle +, der mir mit der Bereitstellung seines Krankengutes wertvolle Dienste erwies.

Für die Überlassung des Arbeitsplatzes im Typisierungslabor der Transfusionszentrale der Universitätskliniken Mainz und die Erstellung des Korreferates danke ich der Ltd. Med. Direktorin Frau Dr. Arndt-Hanser.

Schließlich gilt mein besonderer Dank noch Frau Weber und Schwester W. Schmidt, die mir bei der Einarbeitung in die laborotechnischen Arbeitsverfahren behilflich waren.

LEBENS LAUF

Am 18. Februar 1948 wurde ich, Manfred Schreiber, als Sohn des Apothekers Dr. Karl Josef Schreiber und dessen Ehefrau Hildegard, geb. Giesel, in Frankfurt/Main geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich in Heidesheim, dem Wohnort meiner Eltern, die Volksschule und bestand im Juni 1968 das Abitur am naturwissenschaftlichen Zweig des Humboldt-Gymnasiums in Wiesbaden.

Während der Wartesemester auf einen Studienplatz für Zahnmedizin war ich als stud.rer.nat. an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz immatrikuliert und erwarb die Voraussetzungen zur Ablegung des zahnmedizinischen Vorphysikums, welches ich 1971 nach Zuweisung eines Studienplatzes bestand. Nach erfolgreichem Physikum 1973 legte ich am 1. Juni 1976 das Staatsexamen der Zahnheilkunde an der Universität Mainz mit Erfolg ab.

Am 24. Juli 1976 heiratete ich die Medizinstudentin Ursel Schneller.

Vom 15. Juni 1976 bis 30. April 1977 arbeitete ich als Assistent in einer Zahnarztpraxis in Wiesbaden und wurde am 2. Mai 1977 zum Grundwehrdienst als Stabsarzt nach Koblenz einberufen.

